**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**
**FACULDADE DE CEILÂNDIA**
**CURSO DE FARMÁCIA**

FLÁVIA LUIZA NOGUEIRA PIRES

# USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Brasília, 2020

FLÁVIA LUIZA NOGUEIRA PIRES

# USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio**

Brasília, 2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Nu

Nogueira Pires, Flávia Luiza
Uso da cetamina no tratamento da depressão: revisão de literatura / Flávia Luiza Nogueira Pires; orientador José Eduardo Pandossio. -- Brasilia, 2020.
49 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasilia, 2020.

1. Depressão. 2. cetamina. 3. antidepressivos. 4. mecanismo de ação. 5. NMDA/glutamato. I. Pandossio, José Eduardo , orient. II. Título.

FLÁVIA LUIZA NOGUEIRA PIRES

**USO DA CETAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA**

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Pandossio

(Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

(Universidade de Brasília)

Profa. Dra. *Daniele Cristina Aguiar*

(Universidade Federal de Minas Gerais)

BRASÍLIA, 2020

Dedico este trabalho a Aunir Pires Junior, meu falecido pai,
que estaria radiante,
e a Ivone Melo, minha mãe, meu exemplo de força.

# AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter iluminado os meus passos pelos caminhos desafiadores dessa graduação, a Ele toda honra e glória. Agradeço a minha mãe Ivone, a quem tenho muito orgulho e que sempre esteve ao meu lado durante toda a jornada.

Sou grata aos meus irmãos que mesmo morando longe nunca deixaram de me incentivar. A todos os meus familiares, em especial ao meu tio Robinson, que sempre cuidou de mim como um pai, sou grata por todo amor e orgulho que ele sente por mim, e ao meu primo Leandro, que além do laço familiar é um grande amigo com quem posso contar em todos os momentos. Obrigada por sempre acreditar no meu potencial.

Agradeço ao meu parceiro de vida, Fábio, que desde que chegou tornou os meus dias mais leves. Meu maior incentivador, nunca mediu esforços para me ver bem. Obrigada, amor, pela paciência durante esse tempo.

Agradeço ainda aos verdadeiros amigos que a graduação me deu, em especial a Maria Talia e Juarez, por terem sido meu suporte em períodos difíceis e por tantos momentos alegres que desfrutamos juntos. A Lara, que foi meu ombro amigo durante a produção desse trabalho, sem esse apoio teria sido ainda mais difícil, obrigada.

Por fim, agradeço a Universidade de Brasília (UnB) - Campus Ceilândia, instituição da qual sinto extremo orgulho em fazer parte. A todos os meus professores, em especial ao meu orientador, José Eduardo Pandossio, que despertou em mim a paixão pela farmacologia, além dos ensinamentos e paciência ao longo de todo o trabalho.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

# RESUMO

**Introdução:** Os antidepressivos convencionais possuem uma demora na resposta clínica. Nesse sentido, outras substâncias com potencial antidepressivo seriam um benefício para pacientes com quadro de depressão grave e que apresentam ideação suicida. Dessa maneira, a cetamina, um anestésico, vem sendo estudada por apresentar efeitos antidepressivos rápidos e sustentados. **Objetivo:** Investigar os mecanismos de ação que justifiquem a utilização da cetamina no tratamento da depressão. **Resultados:** Os artigos coletados corresponderam ao período de 2010 a 2020, sendo selecionados ensaios pré-clínicos e clínicos, indicando a modulação do glutamato como o principal mecanismo de ação da cetamina. **Conclusão:** A maior parte dos artigos incluídos nesta revisão apontaram para a inserção da cetamina na prática clínica no tratamento da depressão.



**Palavras-chave:** cetamina, depressão, glutamato/NMDA, farmacoterapia.

# ABSTRACT

**Introduction:** Conventional antidepressants have a delay in clinical response. In this sense, other putative antidepressant substances would be a benefit for patients with severe depression and who have suicidal ideation. Thus, ketamine, an anesthetic, has been studied for its fast and sustained antidepressant effects. **Objective:** To investigate the mechanisms of action that justify the use of ketamine in the treatment of depression. **Results:** The studies were collected from 2010 to 2020, and were selected pre-clinical and clinical trials, where all articles included in this review point to the insertion of ketamine in clinical, indicating the glutamate modulation as the main mechanism of action of ketamine. **Conclusion:** The majority of studies included in this review pointed to the insertion of ketamine in clinical practice for the treatment of depression.



**Keywords:** ketamine, depression, glutamate / NMDA, pharmacotherapy.

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração da transmissão sináptica do glutamato..... 18
Figura 2. Isômeros ópticos da cetamina..... 19
Figura 3. Fluxograma com os resultados da pesquisa de acordo com o Prisma.... 24

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Artigos selecionados para o estudo ..... 25

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| 5HT | Serotonina |
| ADTs | Antidepressivos Tricíclicos |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AMPA | Alfa 2-Amino-3-(3-Hidróxi-5-Metil-Isoxazol-4-il) -Propanóico |
| BDNF | Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro |
| DA | Dopamina |
| DAT | Transportador Envolvido com a Recaptação de Dopamina |
| DCS | D-Cicloserina |
| ECS | Sistema Endocanabinoide |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GABA | Ácido gama-amino-butírico |
| HL | Habênula Lateral |
| IMAOs | Inibidores da Monoaminoxidades |
| IRND | Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina |
| IRSN | Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina |
| ISRN | Inibidores da Recaptação de Noradrenalina |
| ISRS | Inibidores Seletivo da Recaptação de Serotonina |
| LCR | Liquido Cefalorraquidiano |
| MAN | Modulador Alostérico Negativo |
| NA | Noradrenalina |
| NET | Transportador Envolvido com a Recaptação de Noradrenalina |
| NMDA | N-Metil-D-Aspartato |
| PCP | Fenciclidina |
| PFC | Córtex Pré-frontal |
| SERT | Serotonina |
| SNC | Sistema Nervoso Central |

## SUMÁRIO

**1. Introdução** ..... **12**

**2. Revisão da Literatura** ..... **13**

**2.1 Depressão** ..... **13**

**2.2. Farmacoterapia atual** ..... **14**

**2.3 Sistema glutamatérgico e receptor NMDA** ..... **17**

**2.4 Cetamina e esquizofrenia** ..... **19**

**2.5 Cetamina e a depressão** ..... **20**

**3. Objetivo Geral** ..... **22**

**4. Justificativa** ..... **22**

**5. Metodologia** ..... **22**

**6. Resultados e Discussão** ..... **23**

**7. Conclusão** ..... **40**

**8. Referências Bibliográficas** ..... **41**

## 1. Introdução

A depressão é um transtorno de humor. Ela é caracterizada por episódios distintos de, pelo menos, duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior), envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas (APA, 2013).

As bases biológicas dos transtornos depressivos têm sido explicadas por meio da hipótese monoaminérgica da depressão. Essa hipótese sugere que há uma disfunção devido à hipoatividade de uma ou mais de três monoaminas: dopamina, noradrenalina e serotonina (DA, NA ou 5HT). A estimulação de uma ou mais dessas monoaminas em regiões cerebrais específicas pode melhorar a eficiência do processamento de informação e reduzir os sintomas causados pela disfunção dessas áreas (STAHL, 2014). A demora em se obter resposta clínica é, hoje, o grande problema no tratamento, principalmente de pacientes com depressão grave, na qual existe a ideação suicida (MURROUGH et al., 2015).

Os antidepressivos são os medicamentos usados no tratamento da depressão, podendo ser usados isoladamente ou em associação. Mesmo estando disponíveis em várias classes, alguns pacientes que apresentam transtornos de humor não respondem adequadamente aos antidepressivos convencionais. Nesse sentido, a investigação de outras substâncias com potencial antidepressivo poderia representar um benefício para o tratamento da depressão, tais como a cetamina.

O sistema glutamatérgico é participante da fisiopatologia da esquizofrenia. A cetamina, um antagonista não competitivo do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), potencializa o surgimento dos sintomas psicóticos em pacientes esquizofrênicos e induz alterações comportamentais semelhantes a essa doença em indivíduos saudáveis (VASCONCELOS et al, 2005). No Sistema Nervoso Central (SNC), o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório. Seus receptores ionotrópicos incluem o NMDA, receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiônico (AMPA) e receptores de cainato, bem como receptores matabotrópicos. A rápida ação antidepressiva da cetamina demonstra estar relacionada à modulação do sistema glutamatérgico (FRIZZO, 2019).

Do ponto de vista farmacodinâmico, essa droga atua como inibidor de canais de cálcio nos receptores de glutamato do subtipo (NMDA) e provoca inibição da liberação de glutamato. Com isso, não haverá estimulação do ácido gama-amino-butírico (GABA), que inibe tonicamente a neurotransmissão dopaminérgica, levando à sua desinibição (STAHL, 2014). Esse poderia ser o embasamento que justificaria o mecanismo de ação da cetamina envolvido como antidepressivo, sendo a principal questão a ser investigada neste trabalho.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Depressão

Os indivíduos com depressão costumam apresentar cinco (ou mais) dos seguintes sintomas durante o mesmo período: humor deprimido na maior parte do dia, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso); acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades do dia; perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta, ou redução ou aumento do apetite; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes); capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão; pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas (APA, 2013).

O sentimento de desvalia ou culpa, associado com um episódio depressivo maior - período mínimo de 2 semanas com humor deprimido e falta de prazer - pode incluir avaliações negativas e não realistas do próprio valor, preocupações cheias de culpa ou reflexões acerca de pequenos fracassos do passado. Esses indivíduos frequentemente interpretam maus eventos, normais do cotidiano, como evidências de defeitos pessoais e têm um senso exagerado de responsabilidade pelas adversidades. O sentimento de desvalia ou culpa pode assumir proporções delirantes como, por exemplo, se culpar por algo relacionado a problemas existentes na sociedade. A autocensura por estar doente e por não conseguir cumprir com as

responsabilidades profissionais ou interpessoais em consequência da depressão é muito comum e, a menos que seja delirante, não é considerada suficiente para satisfazer esse critério. Muitos indivíduos relatam prejuízo na capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões. Essas pessoas podem mostrar-se desatentas e com dificuldades de memória. Os indivíduos com atividades acadêmicas ou profissionais, com frequência, são incapazes de realizá-las de forma adequada. Em crianças, uma queda abrupta no rendimento escolar pode refletir uma concentração diminuída. Em indivíduos idosos, as dificuldades de memória podem ser a queixa principal e ser confundidas com os sinais iniciais de uma demência ("pseudo-demência"). Quando o episódio depressivo maior é tratado com sucesso, os problemas de memória frequentemente apresentam recuperação completa. Em alguns indivíduos, entretanto, em particular pessoas idosas, um episódio depressivo maior pode, às vezes, ser a apresentação inicial de uma demência irreversível (APA, 2013).

### 2.2. Farmacoterapia atual

Conforme dito na Introdução, a hipótese monoaminérgica tem sido a principal explicação neuroquímica para o transtorno depressivo. Existem vários antidepressivos diferentes, mas a maioria tem em comum, como mecanismo de ação, a inibição dos transportadores envolvidos na recaptação das monoaminas. As classes de antidepressivos são: tricíclicos (ADTs), 2º geração, Inibidores da monoaminoxidase (MAO) e atípicos. Os tricíclicos inibem os transportadores envolvidos com a recaptação das três monoaminas DA (DAT), NA (NET) e 5-HT (SERT), não seletivamente. Já os de 2º geração dividem-se em subclasses: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibindo prioritariamente o SERT, inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN), inibindo prioritariamente o NET, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibindo prioritariamente o SERT e o NET e inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), inibindo prioritariamente o NET e o DAT. Os IMAOs inibem a principal enzima que degradaria as monoaminas (monoaminoxidase). Os atípicos possuem estruturas químicas diferentes apresentando, por isso, mecanismos de ação distintos em relação às outras classes (BATTISTA, 2017).

O desenvolvimento inicial dos ADTs resultou em caracterização psicofarmacológica de uma série de análogos estruturais que haviam sido desenvolvidos como potenciais anti-histamínicos, sedativos, analgésicos e fármacos antiparkinsonianos. Os ADTs, com uma cadeia lateral de amina terciária, como a amitriptilina, doxepina e imipramina, inibem a recaptação tanto da noradrenalina quanto da serotonina e, em menor grau, da dopamina, enquanto a clomipramina é um tanto seletiva para a inibição da recaptação da serotonina. Devido ao seu potencial para provocar efeitos adversos graves, como alterações cardiovasculares, os ADTs geralmente não são usados como fármacos de primeira linha para o tratamento da depressão. A doxepina e amitriptilina, por exemplo, têm sido usados, há anos, em doses relativamente baixas, para o tratamento da insônia (O´DONNELL e SHELTON, 2012).

Os antidepressivos de 2º geração, da subclasse ISRS têm, como vantagem clínica, uma maior seletividade na inibição do SERT e, consequentemente, apresentam efeitos adversos distintos em comparação com os ADTs, como perda de peso e alterações na função sexual. Nesse sentido, os ISRS foram introduzidos de 1984 a 1997, como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina. A consequência do tratamento com um ISRS resulta em neurotransmissão serotoninérgica aumentada e prolongada. Em outra subclasse, (ISRN), tendo como representante a reboxetina, um inibidor mais seletivo de NET, ocorre um aumento na neurotransmissão de noradrenalina, seguido de uma regulação e aumento na sensibilidade dos receptores noradrenérgicos pós-sinápticos (STAHL, 2014). Já o desenvolvimento dos IRSN, inibidores dos SERT e NET, provocam aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou adrenérgica. Como exemplos dos IRSN, têm-se a desvenlafaxina e a venlafaxina. Entre os IRND, que inibem o NET e o DAT, como a bupropriona, há uma indicação como antidepressivo. Porém, do ponto de vista clínico, esse fármaco é mais indicado no tratamento de abstinência da nicotina e outras drogas. Além disso, a bupropriona tem efeitos estimulantes sobre o sono, que são contrários aos da maioria dos fármacos antidepressivos (BATTISTA, 2017).

Além das classes anteriores, os IMAOs foram introduzidos na década de 1950. Atualmente, não são fármacos de primeira escolha devido à sua toxicidade e interações alimentares. Sobretudo, são usados no tratamento da depressão não respondente a outros antidepressivos. Os IMAOs atuais incluem os derivados da

hidrazina, a fenelzina, e as não hidrazinas, moclobemida. Os IMAOs inibem de maneira não seletiva, podendo ser irreversível ou reversível, tanto a MAO-A quanto a MAO-B, localizadas em várias regiões, como no interior de neurônios, na fenda sináptica e nas mitocôndrias, promovendo a degradação das monoaminas, como 5-HT, NA e DA (O´DONNELL e SHELTON, 2012). Essa inibição leva ao aumento da oferta dessas monoaminas na fenda sináptica, indistintamente.

Os antidepressivos atípicos são um grupo representado por fármacos que não se enquadram nas propriedades dos ADTs, dos de 2º geração e dos IMAOs, por apresentarem mecanismos de ação distintos. De modo geral, apresentam resposta terapêutica demorada, como outras classes de antidepressivos. Como representantes dos atípicos têm-se a mirtazapina e a trazodona (BATTISTA, 2017).

A mirtazapina é antagonista α2 sendo, dessa forma, outra maneira de aumentar a liberação de monoaminas. Tanto a neurotransmissão noradrenérgica quanto a serotoninérgica são aumentadas por antagonistas α2. Como esse é um receptor inibitório de noradrenalina, seu antagonismo permite um aumento da oferta de noradrenalina na fenda sináptica. Além disso, o antagonismo α2 inibe a desativação da liberação de serotonina pela noradrenalina. Dessa maneira, os neurônios serotoninérgicos são desinibidos e a liberação de serotonina aumenta. A mirtazapina não inibe apenas os receptores α2, como também exerce ações antagonistas potentes sobre os receptores 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 e de histamina H1 (STAHL, 2014).

A trazodona, outro antidepressivo da classe dos atípicos, é classificada como ISRS, além de antagonista 5HT2A e 5HT2C. Baixas doses de trazodona não são efetivas para ação antidepressiva, mas costumam ser usadas de forma efetiva para o tratamento da insônia, principalmente pelo antagonismo de H1 e α1 (receptor excitatório de noradrenalina), podendo levar à sedação ou sono (O´DONNELL e SHELTON, 2012).

Embora estimulem elevação imediata das monoaminas, os antidepressivos não exercem efeitos terapêuticos imediatos. Isso pode ser explicado pela hipótese dos receptores de monoaminas para a depressão, segundo a qual a doença é causada pela suprarregulação desses receptores, ou seja, aumento desse componente celular. Desse modo, a eficácia dos antidepressivos estaria relacionada com a infrarregulação

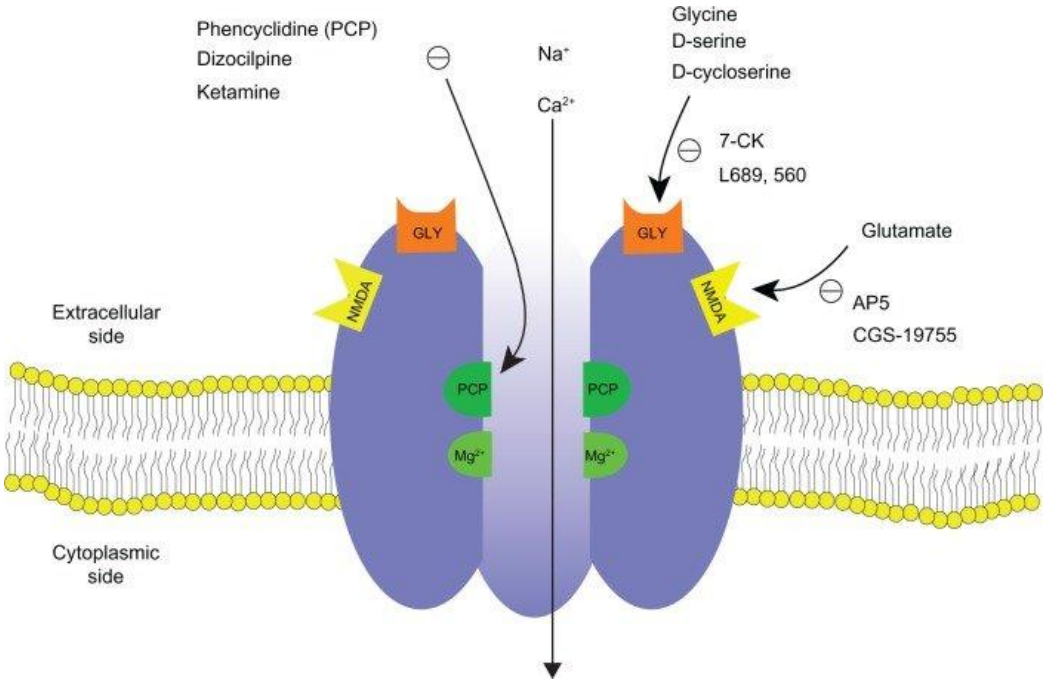
(diminuição) desses receptores. Quando um antidepressivo inibe a bomba de recaptação de monoaminas, isso leva ao aumento de maiores quantidades de neurotransmissor na fenda sináptica. A maior disponibilidade de neurotransmissor acaba levando à infrarregulação dos receptores. O intervalo de tempo necessário para a adaptação dos receptores é congruente com os efeitos clínicos tardios dos antidepressivos e também com o desenvolvimento de tolerabilidade aos efeitos adversos dos antidepressivos (STAHL, 2014).

### 2.3 Sistema glutamatérgico e receptor NMDA

O glutamato é o aminoácido mais abundante no cérebro e sua principal função é como neurotransmissor excitatório, enquanto GABA representa o neurotransmissor inibitório predominante. Os receptores do glutamato NMDA, AMPA e cainato, são receptores ionotrópicos. A outra classe de receptores de glutamato envolve os metabotrópicos, acoplados à proteína G. Vários agonistas do receptor glutamatérgico, antagonistas e moduladores alostéricos estão sendo experimentados em um espectro de doenças neuropsiquiátricas (HASHIMOTO et al., 2013).

O receptor NMDA é composto por várias subunidades, responsáveis por propriedades biofísicas, farmacológicas e de sinalização. Seu canal iônico de $Ca^{++}$ ou $Na^{+}$ está sujeito a um bloqueio voltagem dependente por $Mg^{++}$. Além disso, outra propriedade do NMDA, é que sua ativação requer a presença não somente do glutamato, mas de um co-agonista (glicina ou D-serina) (PAOLETTI et al.,2013).

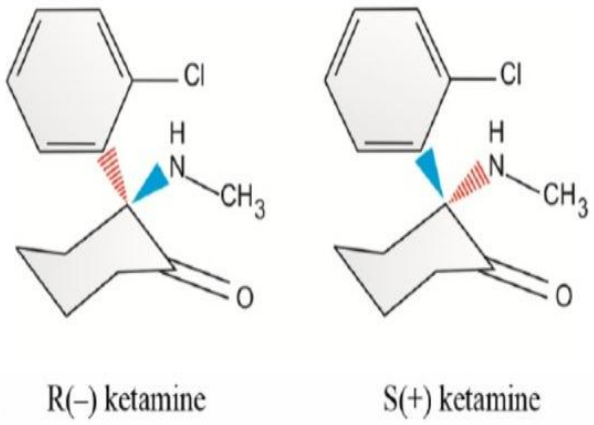
Figura 1. Ilustração da transmissão sináptica do glutamato




Fonte: Adaptado de LI et al., 2011.

Receptores glutamatérgicos do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) que, entre outras localizações, fazem parte do corno dorsal da medula, têm um importante papel no mecanismo de sensibilização central à dor. Antagonistas do receptor NMDA inibem a hiperatividade de neurônios do corno dorsal posterior à ativação prolongada de neurônios aferentes primários, levando à diminuição do comportamento nociceptivo induzido por lesões nos tecidos periféricos ou nervos (VASCONCELOS et al., 2005). Os receptores NMDA são alvo da ação da cetamina para reduzir a estimulação do SNC. A cetamina é um potente antagonista não-competitivo do receptor NMDA, ligando-se ao sítio da fenciclidina (PCP) no canal de $Ca^{++}$ vinculado ao receptor NMDA, inibindo a ativação do canal pelo glutamato de maneira não competitiva, atuando como modulador alostérico negativo (MAN). O S(+), seu componente levógiro, tem três a quatro vezes mais afinidade pelo sítio de ligação do que o isômero R(-), refletindo as diferenças observadas na sua potência analgésica e anestésica (SILVA et al., 2010).

Figura 2. Isômeros ópticos da cetamina




Fonte: Adaptado de MULLER et al.,2016.

### 2.4 Cetamina e esquizofrenia

A esquizofrenia é um comprometimento cognitivo, caracterizado por sintomas positivos ou produtivos, sintomas negativos ou deficitários. Os sintomas psicóticos seriam resultado do desequilíbrio entre os sistemas dopaminérgico cortical e subcortical. A hiperfunção dopaminérgica no sistema límbico seria o responsável pelos sintomas positivos, já a hipofunção dopaminérgica no córtex pré frontal resultaria em sintomas negativos (VASCONCELOS et al.,2005).

Além da participação da dopamina na esquizofrenia, a descoberta sobre a diminuição dos níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com esquizofrenia reforçou a hipótese glutamatérgica na pesquisa neurobiológica desse transtorno. Essas evidências foram fortalecidas pelo fato de que os antagonistas que inibem o receptor NMDA, PCP e cetamina, causam reações semelhantes à psicose em humanos, sugerindo um modelo de esquizofrenia com sintomas positivo, negativo e cognitivo. Em contrapartida, drogas estimulantes, como anfetaminas, aumentam a atividade da dopamina e produzem sintomas predominantemente positivos. Portanto, o antagonismo do receptor NMDA é um excelente modelo farmacológico de esquizofrenia (HASHIMOTO et al.,2013).

Em saguis, cujas estruturas do SNC apresentam proximidade anátomo-fisiológica às de humanos, a cetamina induziu um comprometimento cognitivo observado na esquizofrenia. Os principais domínios da cognição que são perturbados significativamente na esquizofrenia incluem atenção, função executiva, memória operacional verbal e visuoespacial, aprendizagem e memória. Um agonista total do receptor D1 da dopamina (SKF-81297) foi apontado para melhorar a função cognitiva, revertendo o comprometimento cognitivo causado pela cetamina. Assim, o uso da cetamina pode representar um modelo para a investigação de fármacos que atuam no sistema glutamatérgico (NAKAKO et al.,2013).

Da mesma forma, a função reduzida do receptor glutamatérgico NMDA é considerado o mecanismo potencial implícito à esquizofrenia, mas não ao transtorno depressivo maior. Logo, respostas inversas são desafios farmacológicos com a cetamina. A cetamina produz consistentemente respostas semelhantes à psicose em indivíduos saudáveis e pode piorar temporariamente os sintomas positivos da esquizofrenia, mas fornece alívio terapêutico para a depressão maior (STEINER et al., 2010).

### 2.5 Cetamina e a depressão

Apesar das classes de antidepressivos apresentadas, alguns pacientes não respondem satisfatoriamente a elas. Dessa forma, a cetamina vem sendo estudada como opção no tratamento da depressão refratária, ou seja, da depressão resistente ao tratamento, aquela em que o paciente após finalizar o tratamento convencional, não obteve melhora. A cetamina foi introduzida na prática clínica, há cerca de 30 anos, com o objetivo de atuar como droga anestésica, com propriedades para produzir analgesia, amnésia, inconsciência e imobilidade (SOBRINHO et al., 2012). Além dessa indicação terapêutica, a cetamina também é utilizada como droga de abuso, sendo consumida cada vez mais, devido às suas propriedades dissociativas. Nos anos 90, houve uma disseminação de seu uso recreacional no Reino Unido. Os usuários de cetamina a denominam popularmente como “Special K”, “Vitamina K” ou, simplesmente, “K”, do inglês *ketamine*. Os usuários são atraídos pelos efeitos da cetamina que, em baixas doses, são: perda da realidade, despersonalização, sonhos

prazerosos ou não, perda de atenção, de habilidade, memória, aprendizado, elevação do humor, euforia, distorções visuais e auditivas, sensações eróticas e empatia. Usuários de doses mais altas relatam experiências de saída do próprio corpo e de experiências de quase morte, como também *flashbacks* que podem durar dias ou semanas após a exposição, vômitos, amnésia, fala arrastada, redução da função motora, delírios, depressão respiratória, taquicardia e bradicardia. Muitos dos efeitos psicotomiméticos dessa droga são passageiros, reversíveis e influenciados pelas condições de tempo, dose e administração (PONCE e FUKUSHIMA, 2017).

Além da ação terapêutica como anestésico, há evidência crescente de que o uso da cetamina em pacientes com transtorno depressivo apresenta efeitos antidepressivos rápidos e sustentados (EMNETT, 2016). Recentemente, um estudo clínico mostrou que, em menos de duas horas, uma única infusão endovenosa subanestésica de 0,5 mg/kg de cetamina reverteu os sintomas depressivos de pacientes resistentes ao tratamento convencional, sendo que esse efeito perdurou por até duas semanas (WILKINSON e SANACORA, 2016). A eficácia da terapia da dose subanestésica de cetamina pode ser evidenciada por Diazgranados e colaboradores(2010), em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, constatando-se que uma única infusão intravenosa em pacientes com depressão bipolar resistente ao tratamento resultou em uma resposta antidepressiva robusta e rápida (em 40 minutos). A depressão bipolar tem como característica central a irritabilidade crônica grave, seguida de duas manifestações clínicas frequentes – explosões de raiva e humor persistentemente rebaixado. Assim, o acúmulo de evidências sugere que a hiperfunção glutamatérgica parece estar intimamente relacionada à falta de neurotransmissão serotonérgica, noradrenérgica e aos sintomas centrais da depressão maior (STEINER et al.,2012).

Logo, diante da necessidade de um antidepressivo que possa atuar de forma rápida, diferente dos antidepressivos convencionais, já que esses demoram a ter efeitos clínicos significativos devido às mudanças adaptativas na neurotransmissão, busca-se compreender, neste trabalho, o mecanismo de ação que explique a ação antidepressiva da cetamina. Diante disso, tem-se que a atuação da cetamina como inibidor de canais de cálcio nos receptores de glutamato do subtipo NMDA provoca inibição da liberação de glutamato sendo, portanto, um antagonista não-competitivo desse receptor (MAN). Dessa maneira, não ocorre estimulação do GABA, que inibe

tonicamente a dopamina. Dessa forma, ocorre a desinibição da neurotransmissão dopaminérgica, aumentando seus níveis. Apesar disso, somente a desinibição dopaminérgica não explica o efeito antidepressivo, sugerindo que outros sistemas de neurotransmissão podem ter relação com tal efeito, como a serotonina, que também pode ser desinibida, como acontece com a dopamina (PEHRSON e SANCHEZ, 2015).

## 3. Objetivo Geral

A partir de uma revisão não-sistemática da literatura, busca-se investigar os mecanismos de ação que justifiquem a utilização da cetamina no tratamento da depressão.

## 4. Justificativa

O transtorno depressivo está entre as doenças que mais incapacitam no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (BASSO, 2013). Atualmente, os tratamentos convencionais para a depressão não são, necessariamente, efetivos. Diante disso, buscam-se novas alternativas de tratamento, como no caso da cetamina, podendo apresentar um potencial antidepressivo. Nesse sentido, há uma lacuna na literatura acerca do mecanismo de ação que justifique o seu uso como antidepressivo, explicitando a contribuição deste trabalho.

## 5. Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa e não-sistemática, utilizando as bases de dados Pubmed, Embase e Scielo, com os seguintes descritores, em combinação ou isoladamente: cetamina, depressão, antidepressivo, glutamato/NMDA, farmacoterapia.

Os critérios para a inclusão de artigos nesta revisão serão:

- o período de 2010 a 2020;

- idiomas inglês ou português;
- estudos envolvendo humanos (trabalhos clínicos) ou animais (trabalhos pré-clínicos);
- estudos referentes somente à ação da cetamina em transtornos mentais, incluindo a depressão.

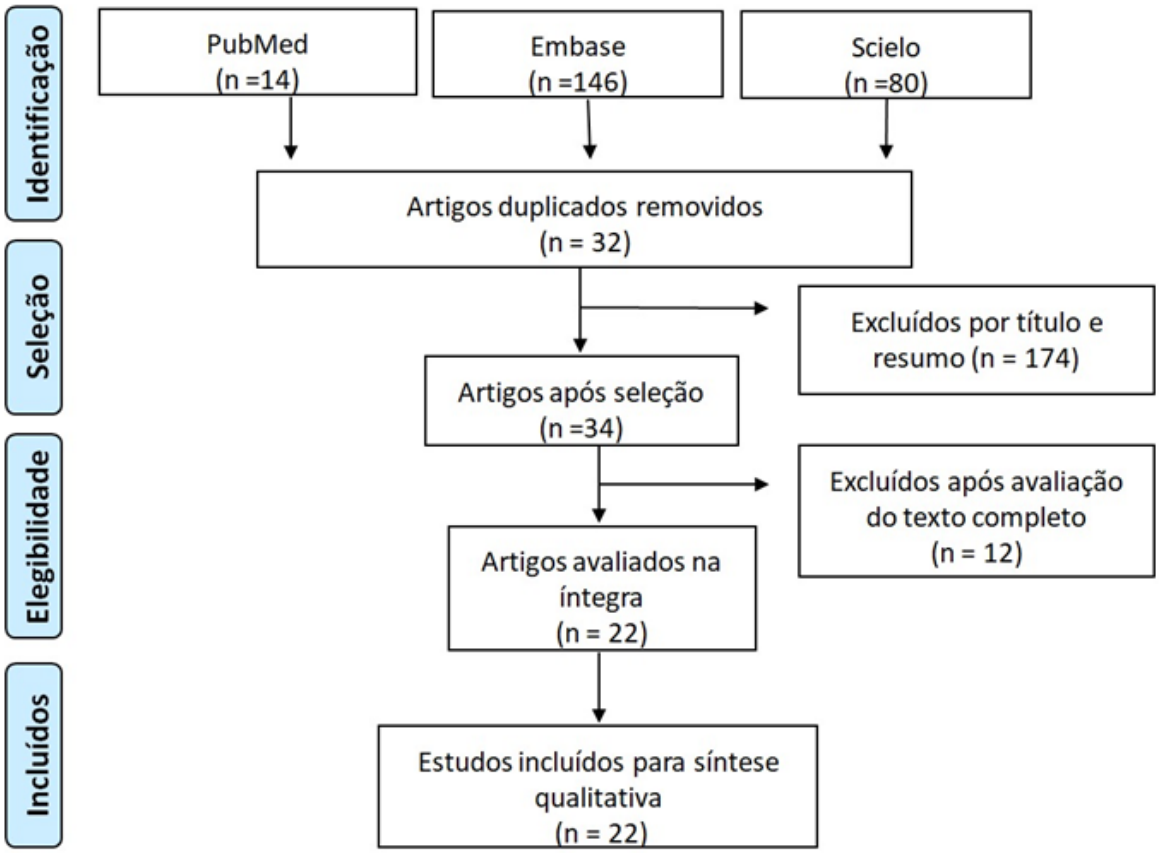
Como critérios de exclusão, tem-se:

- estudos anteriores a 2010 e posteriores a 2020;
- estudos que estejam em outro idioma, que não sejam o inglês e o português;
- estudos envolvendo experimentos *in vitro* e *in sílico;*
- estudos referentes à ação da cetamina como anestésico e outros que não envolvam transtornos mentais.

## 6. Resultados e Discussão

Na Figura 3 está representado o fluxograma dos artigos captados, por meio da estratégia de busca utilizada, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura de títulos e resumos para compor a amostra de 22 artigos incluídos para o desenvolvimento desta revisão. O fluxograma está organizado de acordo com a recomendação PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD 2015), que são diretrizes para relatar revisões sistemáticas e meta-análises. Neste trabalho, a utilização dessa recomendação teve o objetivo de esclarecer como foi feito o processo de coleta e justificar o número de artigos selecionados.

Figura 3. Fluxograma com os resultados da pesquisa de acordo com o Prisma




Em relação ao ano de publicação, a maioria dos artigos foi publicada nos últimos 6 anos (> 75%). Quanto ao método de pesquisa, 9 artigos são estudos pré-clínicos e 13 artigos são estudos clínicos.

No Quadro 1, estão descritos os objetivos propostos em cada pesquisa e o seu desfecho. Quanto aos objetivos, todos os estudos pré-clínicos utilizaram modelos animais para investigação do comportamento frente à administração de drogas. Os estudos clínicos utilizaram ao menos uma Escala de Ansiedade e Depressão. As escalas mais utilizadas foram: Escala de classificação de Hamilton para Depressão (HAM-D), Escalas de Depressão de Montgomery & Asberg (MADRS), seguida do Inventário de Ansiedade e Depressão de Beck (BDI).

Quadro 1. Artigos selecionados para o estudo.

| Autores | População em estudo | Objetivo | Desfecho |
|---|---|---|---|
| **Estudos Pré-Clínicos** | | | |
| Zhang, Li e Hashimoto, 2014 | 48 ratos jovens, machos e femêas submetidos ao teste de locomoção, suspensão da cauda, nado forçado e preferência por sacarose. | Examinar os efeitos de R- e S- cetamina no comportamento semelhante à depressão em ratos jovens após exposição neonatal à dexametasona. | R-cetamina em uma única dose produziu efeitos antidepressivos rápidos e sustentados. |
| Franceschelli et al., 2015 | 48 Camundongos C57BL/6J machos e femêas submetidos ao teste de campo aberto, nado forçado, preferência por sacarose, enterramento de bolinhas de gude e teste de respingo. | Investigar se a administração de uma única dose de cetamina induziria efeitos comportamentais e neuroquímicos dependentes do sexo em camundongos C57BL/6J. | Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J sem estresse são mais sensíveis aos efeitos antidepressivos rápidos e sustentados da cetamina no teste do nado forçado. Os camundongos fêmeas pareceram ser mais reativos aos efeitos anteriores da cetamina, mas suas propriedades antidepressivas duraram mais tempo nos machos. |
| Melo et al., 2015 | 84 Ratos Wistar machos submetidos ao teste por preferência por sacarose, labirinto em cruz elevado, nado forçado e campo aberto. | Avaliar se o uso de um tratamento agudo com cetamina poderia melhorar a eficácia e / ou antecipar o efeito clínico dos ADTs e ISRS em ratos submetidos ao estresse crônico moderado imprevisível. | Os dados mostram que a cetamina tem o potencial de melhorar a ação dos antidepressivos convencionais em regiões do cérebro afetadas por estresse crônico moderado imprevisível. |
| Fukumoto et al., 2017 | Camundongos C57BL / 6J machos submetidos ao teste de nado forçado e suspensão da cauda. | Comparar os efeitos antidepressivos da (R)-cetamina e de (S)-cetamina em modelos animais de depressão. Avaliar os níveis de droga de (R)-cetamina com (S)-cetamina no plasma e no cérebro, para determinar se os efeitos diferenciais de ambos os compostos são atribuíveis a diferenças em seus perfis farmacocinéticos | (R)-cetamina exerceu efeitos antidepressivos de maior duração comparada à (S)-cetamina em modelos animais de depressão. |
| Jiang et al., 2017 | 84 Ratos machos Sprague-Dawley (SD) adolescentes, submetidos ao teste de preferência por sacarose, campo aberto, labirinto em | Avaliar o comportamento dos efeitos antidepressivos de curto ou longo prazo da cetamina em ratos expostos | Um tratamento de 14 dias com cetamina não apenas induziu um início rápido, mas também um efeito |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | cruz elevado, nado forçado e labirinto aquático. | ao estresse crônico moderado imprevisível. | antidepressivo sustentado de longo prazo em ratos. |
| Mcgirr et al., 2017 | 51 Camundongos transgênicos (Ai85), submetidos ao teste de nado forçado, suspensão da cauda, preferência por sacarose e interação social. | Usando o modelo de depressão em rato com estresse, "chronic social defeat", determinar como a neurotransmissão glutamatérgica é alterada após o estresse crônico e em resposta ao antidepressivo de ação rápida, cetamina. | Os dados sugerem aumento da atividade cortical correlacionada à administração de uma única infusão de cetamina subanestésica após submeter os animais ao modelo de depressão. |
| Fitzgerald et al., 2019 | 168 Camundongos C57BL/6J machos submetidos ao teste de nado forçado e campo aberto. | Avaliar o grau em que os efeitos da cetamina são dependentes do estresse. Avaliar os efeitos da cetamina em animais estressados versus não estressados. | A cetamina (24 horas após a injeção) diminui a imobilidade e aumenta o comportamento móvel (natação), em animais submetidos ao estresse crônico moderado imprevisível, mas faz o oposto em camundongos não estressados. |
| Klein et al.,2020 | 73 Ratos machos Sprague-Dawley submetidos as teste de nado forçado e preferência condicionada ao lugar. | Avaliar se os efeitos da cetamina em baixas doses são mediados pelo sistema opioide. | O sistema opioide é necessário para os efeitos da cetamina. Indicando uma interação entre o receptor NMDA e seus receptores opioides. |
| Xu et al.,2020 | Camundongos machos C57BL/6J expostos ao paradigma da atividade locomotora e modelo de autoadministração. | Avaliar se a sinalização do sistema endocanabinoide, regula os efeitos psicoestimulantes da cetamina em camundongos. | Endocanabinóides podem representar alvos terapêuticos promissores no tratamento da dependência da cetamina. |
| **Estudos Clínicos** | | | |
| Diazgranados et al., 2010 | 33 pacientes com depressão maior. | Avaliar se uma única infusão intravenosa de cetamina traria uma melhora rápida e clinicamente significativa na ideação suicida. | A ideação suicida, no contexto da depressão resistente ao tratamento, diminuiu após a latência de 40 minutos da infusão de cetamina, mantendo esse efeito por até quatro horas após a infusão. |
| Diazgranados et al., 2010 | 18 pacientes com depressão bipolar. | Determinar se um antagonista do receptor NMDA produz efeitos antidepressivos rápidos em indivíduos com depressão bipolar. | Uma única infusão intravenosa de um antagonista NMDA em pacientes com depressão bipolar resistente ao tratamento resultou em uma resposta antidepressiva robusta e rápida (40 minutos). |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Lara et al., 2013 | 26 pacientes com depressão e/ ou transtorno bipolar. | Avaliar os efeitos e a conveniência no uso da cetamina sublingual em doses muito baixas (VLDS), administradas em pacientes ambulatoriais com episódios depressivos refratários unipolares ou bipolares. | VLDS cetamina produziu efeitos rápidos e significativos no humor, sono e cognição em cerca de 75% dos pacientes, com boa tolerabilidade na maioria dos casos. |
| Rasmussen et al., 2013 | 10 pacientes com depressão maior. | Avaliar a remissão da depressão resistente ao tratamento, através de infusões em série de cetamina em baixa dosagem. | Cinco de 10 pacientes alcançaram o estado de remissão. As infusões em série de cetamina parecem ser mais eficazes do que uma única infusão. |
| Ballard et al., 2014 | 133 pacientes com depressão resistente ao tratamento. | Avaliar se a cetamina tem efeito sobre os pensamentos suicidas, independentemente dos sintomas depressivos e ansiosos. | Houve melhora na ideação suicida com administração da infusão de cetamina, esse efeito pode estar relacionado, mas não totalmente impulsionado pelo efeito antidepressivo e ansiolítico. |
| Feder et al., 2014 | 57 pacientes com estresse pós traumático. | Testar a eficácia e segurança de uma única dose subanestésica intravenosa de cetamina para o tratamento de transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) e sintomas depressivos associados em pacientes com PTSD crônico. | A infusão de cetamina foi associada a uma redução significativa e rápida na gravidade dos sintomas de PTSD, em comparação com o midazolam, quando avaliada 24 horas após a infusão. |
| Lapidus et al., 2014 | 20 pacientes com depressão maior. | Avaliar a hipótese de que uma dose de 50 mg de cetamina via intranasal, seria segura e bem tolerada e levaria a redução rápida dos sintomas depressivos. | A cetamina intranasal foi bem tolerada, com efeitos psicotomiméticos ou dissociativos mínimos e não foi associada a alterações clinicamente significativas. |
| Price et al., 2014 | 57 pacientes com ideação suicida explícita | Avaliar os efeitos diferenciais da cetamina versus midazolam - um agente sedativo-hipnótico benzodiazepínico sem propriedades antidepressivas estabelecidas, selecionado para provocar efeitos psicoativos transitórios em um curso de tempo | Os pacientes tratados com cetamina exibiram significativas e rápidas reduções na ideação suicida explícita, que foram significativamente maiores do que as reduções observadas em pacientes tratados com midazolam. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | semelhante à cetamina, em pacientes avaliados através de um índice de ideação suicida explícita. | |
| Hu et al., 2015 | 33 pacientes com depressão maior grave. | O objetivo foi determinar os efeitos antidepressivos e anti-suicídio, além da segurança da infusão de doses únicas de cetamina, combinada com iniciação de escitalopram no tratamento da depressão maior grave. | Cetamina iv em dose única, adicionada ao tratamento recém-iniciado com escitalopram foi segura, resultando em efeitos antidepressivos e anti-suicídio rápidos, na depressão grave, com duração de até 2 semanas. |
| Chen et al., 2019 | 32 pacientes com depressão resistente ao tratamento. | Avaliar se a D-cicloserina (DCS), um agonista parcial de glicina do receptor NMDA, mantém os efeitos antidepressivos e anti-suicídio da infusão de cetamina. | O tratamento com DSC, não obteve resposta na manutenção dos efeitos antidepressivos à infusão de cetamina. Além disso, o estudo revelou que infusões repetidas de cetamina, melhoram a resposta geral ao tratamento. |
| Phillips et al., 2019 | 41 pacientes com depressão resistente ao tratamento. | Avaliar os efeitos antidepressivos de uma única infusão de cetamina, uma série de infusões repetidas de cetamina e o prolongamento da resposta com infusões de manutenção. | As infusões repetidas de cetamina têm efeitos antidepressivos cumulativos e sustentados. |
| Popova et al., 2019 | 227 pacientes com depressão grave. | Comparar a eficácia e segurança do uso de um antidepressivo ineficaz com um spray nasal de escetamina associado a um antidepressivo oral recém iniciado. | Os pacientes com depressão resistente ao tratamento obtiveram melhora clinicamente e estatisticamente significativos, nos sintomas depressivos após a mudança para o spray nasal de escetamina mais um antidepressivo, quando comparado ao grupo placebo. |
| Williams et al., 2019 | 14 pacientes com depressão resistente ao tratamento. | Avaliar se a naltrexona, um antagonista de um receptor opioide, antes da administração de cetamina intravenosa, atenua seus efeitos antidepressivos agudos ou dissociativos. | A administração de naltrexona atenuou profundamente o efeito antidepressivo da cetamina, mas não os efeitos dissociativos. |

A partir dos estudos selecionados, buscou-se agrupar os artigos por temas correlatos, com o objetivo de tornar a discussão mais coerente. Os temas estão especificados pelos itens.

A) Cetamina como modulador do estresse

Os estudos pré clínicos foram realizados a partir de um modelo de estresse social que produz um fenótipo de comportamento semelhante ao depressivo. Os roedores foram expostos ao modelo de estresse crônico moderado imprevisível (ECMI). Nessa situação, alterações comportamentais são induzidas pela exposição do animal a um evento aversivo. Para Fitzgerald et al. (2019), o efeito da cetamina no desempenho do teste do nado forçado (TNF) depende do estado de estresse dos camundongos. Especificamente, a cetamina (24 horas após a injeção) produziu comportamento semelhante à depressão no TNF em animais não estressados, enquanto que, quando administrado na dose de 30 mg/kg, reduziu o comportamento semelhante à depressão em camundongos submetidos a estresse crônico imprevisível. Esses dados sugerem que a cetamina pode proteger contra o estresse crônico em camundongos, ao mesmo tempo em que fornece a descoberta de que uma única injeção desta droga pode induzir comportamento semelhante à depressão em camundongos, na ausência de estresse.

De acordo com Mcgirr et al. (2017), utilizando um sensor de glutamato extracelular (iGluSnFR) através de emissão fluorescente, pode-se acompanhar imagens in vivo, da atividade cortical, em ratos submetidos a derrota social crônica (*Chronic Social Defeat*- CSD, em inglês). Animais submetidos a este modelo de depressão tiveram um rápido aumento na fluorescência iGluSnFR após a administração da dose subanestésica de cetamina, resultando no aumento do glutamato cortical. Vinte e quatro horas após a infusão de cetamina, a normalização do comportamento do tipo depressivo nos animais, foi acompanhada por redução do glutamato.

A exposição ao estresse crônico moderado imprevisível diminui a atividade exploratória dos roedores, efeito alterado pela administração da cetamina em curto prazo. Os efeitos antidepressivos estão diretamente relacionados com a dose administrada de cetamina. Baixas doses de antagonistas do receptor NMDA, como a cetamina, aumentam a liberação de dopamina no córtex pré-frontal (PFC). A cetamina demonstrou aumentar rapidamente as conexões sinápticas no PFC, revertendo alterações comportamentais e neuronais resultantes do estresse crônico provocado em ratos, por meio da ativação da via de sinalização de alvo da rapamicina e estimulação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). É relatado que seres humanos adolescentes possuem concentrações maiores de receptores NMDA e, geralmente, metabolizam fármacos de forma mais rápida que adultos. Dessa forma, doses subanestésicas de cetamina em ratos adolescentes demonstraram envolver mecanismos semelhantes para produzir aumento do comportamento exploratório. Além do mais, a cetamina induziu uma rápida recuperação do peso corpóreo em ratos estressados, propondo que os receptores NMDA estão envolvidos na modulação do comportamento alimentar no decorrer de situações estressantes (JIANG et al., 2017). Já em um estudo clínico, Feder et al. (2014) testaram a eficácia e segurança de uma única infusão subanestésica de cetamina em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), comparado com o controle positivo, midazolam. Evidências apontam a relação do glutamato como mediador da responsividade ao estresse e formação das memórias traumáticas. Assim, a cetamina, como antagonista não-competitivo do receptor de glutamato, atuaria aliviando os sintomas do TEPT. Logo, uma única dose de cetamina, em comparação com um medicamento controle, foi associada a uma rápida redução nos sintomas em pacientes com TEPT crônico, sendo que os efeitos foram mantidos por mais de 24 horas. Os sintomas permaneceram significativamente reduzidos em 2 semanas para 7 pacientes que responderam à cetamina, em comparação com 1 paciente que respondeu ao midazolam.

A partir desses estudos, a cetamina pode ser apontada como um modulador do estresse crônico tanto em animais como em seres humanos.

B) Cetamina e seu efeito sexo-dependente

Franceschelli et al. (2015) realizaram um estudo para investigar se a administração de uma única dose de cetamina induziria efeitos comportamentais e neuroquímicos dependentes do sexo em camundongos. Uma única aplicação de cetamina (10 mg/kg) produziu efeitos comportamentais dependentes do sexo em camundongos submetidos ao modelo de ECMI de depressão por cinco semanas. Os roedores fêmeas foram mais responsivos aos efeitos da cetamina, conforme avaliado no teste de campo aberto e TNF (em 30 min e 24 h pós tratamento, respectivamente), mas o efeito potencial antidepressivo provou ser mais sustentado nos roedores machos. Em particular, os camundongos fêmeas responderam a doses mais baixas de cetamina (3 mg/kg em 30 min e 5 mg/kg em 24 h), doses que não foram eficazes nos camundongos machos. A maior sensibilidade das fêmeas a doses mais baixas de cetamina é provavelmente dependente dos hormônios gonadais. Esses dados sugerem um papel importante para os hormônios sexuais na potencialização dos efeitos antidepressivos de doses mais baixas de cetamina no sexo feminino, mas os mecanimos ainda são imprecisos. As respostas neuroquímicas serotonérgicas e as concentrações de glutamato e aspartato nos tecidos foram avaliadas ex-vivo no córtex pré-frontal (PFC) e no hipocampo (HIPP), duas regiões do cérebro compreendidos na fisiopatologia da depressão e na resposta aos antidepressivos. Os níveis teciduais dos aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato, bem como a atividade serotonérgica, foram afetados de forma dependente do sexo no PFC e no HIPP.

Apesar de ser apenas um trabalho que investigou uma possível diferença na resposta à cetamina dependente do sexo, esses dados se tornam interessantes pois, em termos epidemiológicos, há uma prevalência de diagnósticos de depressão maior em pessoas do sexo feminino quando comparados ao sexo masculino, sendo aproximadamente uma relação de 2:1 (GONÇALVES et al., 2018). Nesse sentido, o uso da cetamina, para pessoas do sexo feminino, constituir-se-ia em uma vantagem clínica para a obtenção da rápida resposta antidepressiva.

C) Cetamina e sua interação com outros fármacos

Do ponto de vista clínico, a farmacoterapia atual para o tratamento da depressão tem limitações. Portanto, considerar se o uso de cetamina no tratamento agudo poderia melhorar e/ou antecipar o efeito clinico dos antidepressivos convencionais seria válido. Dessa forma, Melo et al. (2015), propuseram um estudo, para avaliar se o uso de um tratamento agudo de cetamina poderia melhorar a eficácia e/ou antecipar o efeito clínico dos ADTs e ISRS em um modelo de depressão em ratos. No sétimo dia de tratamento, apenas os animais tratados com cetamina, cetamina-fluoxetina ou cetamina-imipramina, apresentaram melhora no comportamento de anedonia. A anedonia foi avaliada no teste de preferência por sacarose, sendo realizado semanalmente durante o estabelecimento do comportamento tipo depressivo e durante o período de tratamento. No 14º dia, todos os animais tratados com antidepressivos isoladamente ou em associação com cetamina tiveram melhora no comportamento anedônico, exceto aqueles que receberam apenas cetamina, não exibindo mais o efeito de resgate comportamental detectado uma semana antes. Em animais que receberam fluoxetina associada à cetamina houve preferência por sacarose significativamente maior no 14º dia, em comparação com animais que receberam fluoxetina isoladamente. Um outro comportamento observado no modelo ECMI foi o desamparo, uma medida do desespero comportamental. No TNF houve um aumento na latência para o tempo de imobilidade em todos os animais tratados, mas a análise do tempo de imobilidade total mostra que o efeito da cetamina isolada não foi mais detectado duas semanas após a administração. Novamente, quando a cetamina foi administrada com fluoxetina, houve um aumento no tempo de latência em comparação com o antidepressivo isolado. A análise de anedonia e desespero comportamental mostrou que a combinação de cetamina com outros medicamentos antidepressivos parece antecipar o aumento da preferência pela sacarose e melhorar a resposta. Possivelmente, a cetamina atua como um reforço inicial e mantém a resposta ao antidepressivo. No entanto, quando administrada isoladamente, não houve um resultado robusto. No teste de LCE

foram avaliados comportamentos relacionados à ansiedade, onde constatou-se que a combinação de cetamina com fluoxetina ou imipramina foi capaz de reverter significativamente esses comportamentos. Novamente, parece não haver efeito ansiolítico após duas semanas do uso da cetamina, quando administrada de forma isolada.

A cetamina possivelmente diminui a hiperatividade no núcleo do cérebro conhecido como habênula lateral (HL). A HL possui neurônios que fazem conexões com centros de recompensa do cérebro, inibindo os neurônios da dopamina. Em animais, a atividade excessiva da HL colabora para um comportamento depressivo. Uma única dose de cetamina reverteu esse quadro depressivo em animais, mas esse efeito foi bloqueado pela coadministração do antagonista opioide naltrexona. No entanto, somente a ativação de receptores opioides não foi suficiente para produzir os efeitos semelhantes da cetamina. Assim, os efeitos da cetamina requerem o receptor NMDA e o receptor opioide (Klein et al., 2020). Em outro estudo, agora clinico, Williams et al. (2019) reforçam a ação do sistema opioide em relação aos efeitos da cetamina. Pacientes com depressão resistente ao tratamento e que foram responsivos à cetamina, quando tratados com cetamina mais naltrexona, não foram respondentes ao tratamento demonstrando, mais uma vez, que o sistema opioide é necessário para que a cetamina produza efeitos antidepressivos. Para Sanacora e Schatzberg (2015), o receptor NMDA tem um papel na analgesia induzida por opióides, apontando para as propriedades da cetamina na dor, envolvendo os receptores opioides. Os dados em conjunto indicam que a cetamina tem efeitos agonistas nos receptores opioides mu, o que sugere um potencial risco de abuso.

Doses subanestésicas de cetamina demonstraram ter efeitos antidepressivos rápidos, porém transitórios, em pacientes com depressão resistente ao tratamento, que podem ser prolongados pela administração repetida. Durante as infusões de cetamina, efeitos adversos com estados dissociativos agudos e psicotomiméticos são comuns. Em pacientes que receberam infusões repetidas de cetamina, os efeitos adversos foram transitórios, sendo a dissociação o efeito mais relatado. Ela diminui ao longo das

infusões, acompanhada do aumento do efeito antidepressivo, sugerindo que os efeitos dissociativos não possuem relação com os mecanismos subjacentes aos efeitos antidepressivos da cetamina (PHILLIPS et al., 2019). No estudo de Rasmussen et al. (2013), dos pacientes que mantiveram o uso concomitante de antidepressivos com infusões seriadas de cetamina, cinco tiveram remissão dos sintomas na fase aguda e dois mantiveram o estado de remissão durante quatro semanas. Ainda, nesse estudo, foi preconizada uma dose única de 0,5 mg/kg de cetamina, administrada por via intravenosa, durante 40 minutos. A dose chegou a 0,75 mg/kg por hora, demandando monitoramento completo para evitar a anestesia. Nesse sentido, se o monitoramento da anestesia for necessário no uso clínico de rotina para a utilização da cetamina no tratamento da depressão, o custo resultante será proibitivo em muitos casos, especialmente se infusões seriadas se tornarem a norma.

Chen et al. (2019), em seu ensaio clínico duplo-cego randomizado, apontaram que os benefícios da cetamina podem ser ampliados por dosagem repetida, mas a infusão de cetamina exige muitos recursos e está associada a riscos, incluindo dependência, sintomas dissociativos e náuseas. Foi sugerido um papel potencial da D-cicloserina (DCS), um agonista parcial do sítio de glicina nos receptores NMDA, na manutenção do efeito antidepressivo de uma única dose de infusão de cetamina entre pacientes com depressão bipolar resistente ao tratamento. A hipótese do estudo, de que o tratamento com DCS poderia ser superior ao placebo na manutenção da resposta antidepressiva inicial à infusão de cetamina, não se confirmou. No entanto, a DCS pareceu manter o efeito anti-suicídio da infusão de cetamina durante o período de acompanhamento de 6 semanas, em comparação com o placebo. Além disso, os resultados revelaram que duas infusões de cetamina por semana melhoraram a resposta geral ao tratamento, em até 65%, entre os pacientes com depressão resistente ao tratamento.

As propriedades de reforço positivo e recompensa da cetamina a tornam uma substância com potencial de abuso e limitam seu uso clínico. Um dos critérios para a avaliação da dependência química é caracterizado pelo reforço

positivo induzido pelas drogas. Nesse sentido, o sistema endocanabinoide (ECS) desempenha um papel importante na regulação do reforço positivo. O ECS compreende receptores acoplados à proteína G (CB1 e CB2) e ligantes lipídicos neuromoduladores (anandamida e 2-araquidonoilglicerol (2-AG)), bem como as enzimas que sintetizam e degradam esses ligantes, respectivamente. Os endocanabinoides (eCBs) medeiam a sinalização sináptica retrógrada para suprimir a liberação de neurotransmissores nas sinapses excitatórias e inibitórias, com efeitos de curto e longo prazo. A ativação da sinalização eCB suprime a sinalização excitatória e inibitória dentro de alguns circuitos neuronais, enquanto o bloqueio da sinalização eCB atenua os comportamentos relacionados à dependência. Além disso, 2-AG e o receptor CB1 medeiam a morfologia e o crescimento neuronal, sugerindo que os eCB estão envolvidos na neuroplasticidade. Sendo assim, Xu et al. (2020) mostraram que a sinalização eCB no estriado lateral dorsal desempenha um papel crítico nos comportamentos psicoestimulantes e reforçadores induzidos pela cetamina. Essa droga diminuiu a expressão de monoacilglicerol lipase (MAGL), uma enzima que participa do metabolismo lipídico e da regulação do ECS, levando a um aumento no nível de 2-AG e ativação da sinalização do receptor CB1. Essas descobertas apontam, ainda, que o 2-AG é determinante para a ação da cetamina, sugerindo que os eCBs podem representar alvos terapêuticos promissores para o tratamento da dependência da cetamina (XU et al., 2020).

Em conjunto, esses estudos salientam que, do ponto de vista clínico, a associação da cetamina com outros fármacos pode conferir maior segurança quanto ao risco potencial de indução de anestesia e dependência química. Além disso, depreende-se que a associação da cetamina com antidepressivos convencionais pode potencializar o efeito, trazendo benefícios ao tratamento da depressão.

D) Cetamina e sua atuação no suicídio

A maioria dos pacientes que apresentam comportamento suicida sofrem de depressão. A ideação ou tentativa de suicídio em pacientes com depressão é uma condição grave que requer tratamento imediato. Mas o tratamento é

conflitante, pois existe um atraso no início da ação dos antidepressivos. Trinta e três pacientes com depressão resistente ao tratamento que receberam uma infusão de cetamina possuíam pontuação maior que três na *Scale for Suicide Ideation* (SSI) – Escala de Ideação Suicida, indicando uma ideação suicida considerável, obtendo melhora significativa em 230 minutos (DIAZGRANADOS et al., 2010). Ainda nesse sentido, Ballard et al. (2014), após análise de 133 pacientes em um episódio depressivo, associaram a cetamina na redução da ideação suicida, tendo impacto em dois aspectos cognitivos da ideação suicida, que permitiram antever a morte posterior por suicídio, sendo eles o aumento do desejo de viver e a diminuição do desejo de morrer.

Reforçando essa hipótese, em um estudo realizado por Price et al. (2014), avaliou-se os efeitos da cetamina versus midazolam- um agente sedativo-hipnótico benzodiazepínico que não promove efeitos antidepressivos, comparado com a cetamina, em pacientes avaliados através de escalas para ideação suicida. A cetamina eliminou o autorrelato de ideação suicida em 53% dos pacientes, em comparação com 24% dos tratados com midazolam. Uma ideia apontada para explicar tal resultado foi que tentativas de suicídio e alta intenção suicida estão especificamente associadas ao aumento da oferta do marcador de inflamação ácido quinolínico, um agonista do receptor NMDA, sugerindo que a ação antagonista não-competitiva da cetamina sobre o receptor NMDA poderia reduzir a tendência suicida. Ainda, os autores indicaram que a redução do suicídio dependeria da eficiência das ações agudas da cetamina mediadas pelo glutamato, que incluem euforia transitória. Esses achados sugerem que experimentar euforia temporária durante a infusão seria especificamente útil para reduzir o desejo de morrer até 24 horas depois.

No ensaio clínico de Hu et al. (2015), avaliou-se os efeitos antidepressivos e anti-suicida através de uma única infusão de cetamina combinada com iniciação de escitalopram (um ISRS). Comparado ao placebo, a associação dos medicamentos em estudo produziu menor tempo de resposta e remissão dos sintomas, resultando em pontuações mais baixas em escalas para avaliação da ideação suicida. O efeito lento dos antidepressivos leva ao maior risco de

suicídio. Assim, o uso da cetamina com escitalopram agiu rapidamente na ideação suicida, começando em 2 horas e durando 3 dias. Uma estratégia para manter o efeito antidepressivo e sustentado da cetamina seria a administração em infusões repetidas, mas isso facilitaria o potencial abusivo da droga.

Além da vantagem clínica previamente apontada quanto à associação da cetamina aos antidepressivos convencionais no tratamento da depressão em geral, percebe-se a importância dessa associação em relação ao manejo da ideação suicida, minimizando os riscos ao paciente.

E) Cetamina, seus enantiômeros e uso intranasal

Cetamina ou (RS (±)-cetamina) é uma mistura racêmica contendo partes iguais de (R)-cetamina e (S)-cetamina, sendo essa última, com uma afinidade 4 vezes maior pelo receptor NMDA. Uma dose de 10 mg/kg de (R)- ou (S)-, resultou em efeitos antidepressivos induzidos por cetamina em camundongos jovens expostos na fase neonatal à dexametasona (dias 1 - 3). A exposição à dexametasona no período neonatal causa comportamento semelhante à depressão nos camundongos. No TNF e no teste de suspensão da cauda (TSC), os efeitos antidepressivos de ambos os isômeros foram detectados cerca de 27 a 29 horas após uma única dose. Zhang, Li e Hashimoto (2014), sugeriram que (R)-cetamina pode ter maior potência antidepressiva do que (S)-cetamina, apesar de não compararem diretamente os isômeros individuais entre os pacientes. No estudo de Fukumoto et al. (2017), comparou-se (R)-cetamina com (S)-cetamina em modelos de depressão em roedores, além de comparar também os níveis de drogas no plasma, cérebro e liquido cefalorraquidiano (LCR). Além dos efeitos agudos, ambas as drogas, (R)-cetamina e (S)-cetamina, demonstraram efeitos antidepressivos sustentados 24 horas após a administração nesses modelos. Os resultados farmacocinéticos mostraram que ambos os compostos já não existiam no cérebro ou no LCR 24 horas após a administração. Portanto, alterações secundárias, possivelmente plasticidade sináptica adaptativa, induzidas tanto por (*R*)–cetamina, quanto por (*S*)–cetamina, em vez das ações diretas delas durante o teste, podem ter envolvimento nos efeitos antidepressivos sustentados. Além disso, no teste de suspensão da

cauda, (R)-cetamina ainda mostrou efeitos antidepressivos 48 horas após a administração, assim como (R, S)-cetamina, enquanto (S)-cetamina não mostrou mais os efeitos. Logo, (R)-cetamina pode ter efeitos antidepressivos de longa duração no modelo animal quando comparado à (S)-cetamina. Apesar disso, Muller e seus colaboradores (2016), relatam que o isômero da cetamina (S +) induzu menos sonolência, menos letargia e menos prejuízo na capacidade cognitiva subjetiva, comparada à cetamina racêmica, em pequenas doses. Além disso, a S (+) cetamina causou menos declínio na capacidade de concentração e na memória primária, como também menos reações psicóticas. O isômero S (+) da cetamina tem cerca de duas vezes a potência analgésica da mistura racêmica usada clinicamente. Portanto, os efeitos adversos conhecidos podem ser reduzidos quando metade da dose usual é administrada.

Apesar do avanço nos conceitos sobre a cetamina, a necessidade de administração intravenosa em ambiente hospitalar acaba sendo um limitante ao tratamento. Visando buscar melhores vias de administração, Lara et al. (2013), em seu estudo, avaliaram a tolerabilidade e efeitos da cetamina sublingual em dose baixa (VLDS), administrado em pacientes depressivos e com transtorno bipolar. Dos vinte e seis pacientes, vinte alcançaram remissão ou resposta para depressão, humor instável, prejuízo cognitivo e sono insatisfatório. Não foram observados sintomas psicotomiméticos e dissociativos, apenas leve tontura transitória. Os benefícios terapêuticos foram semelhantes aos da cetamina intravenosa, mas com melhor tolerabilidade e facilidade de uso.

Uma questão que tem sido pouco estudada é a curva de dose-resposta para os efeitos antidepressivos da cetamina. Uma vez que a descrição original usou uma infusão iv de 0,5 mg / kg de cetamina durante 40 min, a maioria dos estudos apenas repetiu o mesmo protocolo, mas esta seleção de dose foi baseada em uma observação casual em um estudo em pacientes deprimidos. Embora esta seja considerada uma dose subpsicotomimética, distúrbios perceptivos, sonolência, euforia, sensação de estranheza, confusão e dissociação ocorrem frequentemente nesta dose.

Em um estudo randomizado, Lapidus et al. (2014) avaliaram a segurança e tolerabilidade da cetamina intranasal. A cetamina intranasal tem se mostrado segura e eficaz como agente anestésico e analgésico. Em particular, a cetamina intranasal tem sido usada com sucesso no tratamento de cefaleia e dor em pacientes ambulatoriais. Pacientes que não obtiveram resposta favorável, em pelo menos um tratamento com antidepressivos convencionais, após uma única dose de 50 mg/kg de cetamina intranasal, obtiveram melhora significativa nos sintomas de ansiedade e sintomas depressivos, sendo detectado seu efeito após 40 minutos de administração. A cetamina intranasal foi bem tolerada, com efeitos mínimos de dissociação, psicotomiméticos ou alterações hemodinâmicas, fornecendo evidência para uma nova abordagem farmacológica no tratamento da depressão. A dose de 50 mg foi selecionada, baseada em um estudo anterior usando um desenho semelhante, e a mesma dose em pacientes com um distúrbio de dor crônica. A biodisponibilidade esperada de cetamina intranasal está entre 25–50%, nessa dose pode ser aproximadamente equivalente a 0,15 - 0,34 mg/kg administrada iv. Embora seja inferior ao padrão de 0,5 mg/kg iv, frequentemente usado em estudos, conclui-se que essa dose foi apropriada do ponto de vista da segurança, dado que o período de administração no estudo foi relativamente curto. Claramente, mais pesquisas são necessárias para determinar a dose ideal, a duração, a frequência e a via de administração da cetamina para a depressão.

Os estudos aqui relatados que avaliaram a ação antidepressiva da cetamina recorreram à sua mistura racêmica. No Brasil e em alguns outros países, entretanto, a forma cotidiana disponível da cetamina para uso em anestesia é seu estereoisômero S(+), também denominado escetamina. Outros estudos, mostraram que a potência analgésica da escetamina é maior do que a da cetamina racêmica, apresentando menor comprometimento da concentração e da memória (CORREIA-MELO et al.,2018). No estudo de Popova et al. (2019), um estudo multicêntrico de fase 3 - depois de concluído o estudo piloto, nesta fase acompanha-se os pacientes por um período maior de tempo, geralmente sendo comparados a outros tratamentos existentes e recomendados para o mesmo problema; durante esta fase se espera obter maiores informações sobre

segurança, eficácia e interação de drogas – os pacientes com depressão resistente ao tratamento alcançaram melhora clínica significativa (com base na mudança de pontuação na Escala de Depressão de Montgomery & Asberg–MADRS após 28 dias) nos sintomas depressivos após o uso do spray nasal de escetamina associado a um antidepressivo oral recém-iniciado, quando comparado ao grupo placebo.

A escetamina foi recentemente aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA), em algumas agências regulatórias na Europa e também no Brasil, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 03 de novembro de 2020, com o nome comercial Spravato® (Janssen-Cilag), apenas em associação com um antidepressivo convencional e após falha terapêutica com dois antidepressivos orais. Apesar da aprovação, a Anvisa liberou o uso da escetamina dizendo que não há evidências da efetividade na prevenção de suicídio ou na redução da ideação/comportamento suicida (Nota técnica da Anvisa, disponível em www.gov.br/anvisa).

Em resumo, diante dos resultados apresentados e discutidos, considera-se a inibição do receptor NMDA como o mecanismo de ação de base para os efeitos antidepressivos da cetamina e seus enantiômeros, claramente elucidado nos estudos pré-clínicos e clínicos desta revisão. Além disso, vários estudos mostram a interação da cetamina com outros sistemas de neurotransmissão, além do glutamatérgico, como o monoaminérgico, opioidérgico e o endocanabinoide. Isso pressupõe a necessidade de novos estudos que explorem a investigação dos mecanismos de ação da cetamina, consolidando (ou não) esse fármaco como alternativa no tratamento da depressão.

## 7. Conclusão

O tratamento da depressão é desafiador, pois a resposta, na maioria das vezes, não acompanha a evolução dos sintomas, tendo um efeito lento. A hipótese monoaminérgica explica esse fato, já que é provável que os aumentos nos níveis de neurotransmissores levem, aos poucos, à alterações adaptativas

na sensibilidade dos mesmos, levando um tempo tardio para obter respostas clínicas.

Diante disso, uma nova proposta de fármaco antidepressivo, como a cetamina, é de suma relevância para a sociedade, visto que essa droga apresenta efeitos antidepressivos rápidos e robustos quando administrados em dose subanestésica. Estudos pré-clínicos e clínicos sugerem, como resultado do antagonismo não-competitivo do receptor NMDA, a inibição da ativação dos neurônios glutamatérgicos.

Por fim, com a aprovação do estereoisômero escetamina por agências regulatórias e, de acordo com os artigos incluídos nessa revisão, justifica-se a introdução deste medicamento na clínica para o tratamento da depressão e outros transtornos de humor.

## 8. Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V, **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p.155-168, 2013.

BALLARD, E. D. et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. **Journal of Psychiatric Research**, USA, v. 30, n. 58 p. 161-166, nov. 2014.

BASSO, M. S. Depressão. **Clinical and Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 32, n. 4, p. 520-521, fev. 2013.

BATTISTA, C. Agentes antidepressivos. *In*: KATZUNG, G.B. et al. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13ºed. Porto Alegre: AMGH, 2017. cap. 30, p. 510-530.

CAROBREZ, P. A. Transmissão pelo glutamato como alvo molecular na ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 52-58, dez. 2003.

CHEN, M. et al. Maintenance of antidepressant and antisuicidal effects by D-cycloserine among patients with treatment-resistant depression who responded to low-dose ketamine infusion : a double-blind randomized placebo – control study. **Neuropsychopharmacology**, USA, v. 44 n. 12, p. 2112-2118, ago. 2019.

CORREIA-MELO, F. S. et al. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression. **Medicine**, USA, v. 97, n. 38, p. 1-5, ago. 2018.

DIAZGRANADOS, N. et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. **Archives of Clinical Psychiatry**, USA, v. 67, n. 8, p. 793–802, ago. 2010.

DIAZGRANADOS, N. et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an NMDA antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. **Journal of Clinical Psychiatry**, USA, v. 71, n. 12, p. 1605-1611, jan. 2010.

EMNETT, C. et al. A clickable analogue of ketamine retains NMDA receptor activity, psychoactivity, and accumulates in neurons. **Scientific Reports**, USA, v. 6, n. 1, p. 1-17, dez. 2016.

FEDER, A. et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, New York, v. 71, n. 6, p. 681–688, abr.2014.

FITZGERALD, P. J. et al. Stress-sensitive antidepressant-like effects of ketamine in the mouse forced swim test. **PLoS ONE**, USA, v. 14, n. 4, p. 1–17, abr. 2019.

FRANCESCHELLI, A. et al. Sex differences in the rapid and the sustained antidepressant-like effects of ketamine in stress-naïve and “depressed” mice exposed to chronic mild stress. **Neuroscience**, USA, v. 290, n.1, p. 49–60, jan. 2015.

FRIZZO, M. E. The effect of glutamatergic modulators on extracellular glutamate: How does this information contribute to the discovery of novel antidepressants? **Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental**, USA, v. 91, p. 25-32, ago. 2019.

FUKUMOTO, K. et al. Antidepressant potential of (R)-ketamine in rodent models: Comparison with (S)-ketamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Japão, v. 361, n. 1, p. 9–16, jan. 2017.

GALVÃO, T. F. ; PANSANI, T.S. ; HARRAD, D. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, v. 24, n.2, p. 335-342, jun. 2015.

GONÇALVES, A.M.C. et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 2, p. 101-109, jun. 2018.

HASHIMOTO, K. et al. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Alemanha, v. 263, n. 5, p. 367–377, mar. 2013.

HU, Y. D. et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. **Psychological Medicine**, Beijing, v. 46, n. 3, p. 623–635, out. 2015.

JIANG, Y. et al. Short- and long-term antidepressant effects of ketamine in a rat chronic unpredictable stress model. **Brain and Behavior**, China, v. 7, n. 8, p. 1–11, mai. 2017.

KLEIN, M. E. et al. Opioid system is necessary but not sufficient for antidepressive actions of ketamine in rodents. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, USA, v. 117, n. 5, p. 2656–2662, fev. 2020.

LAPIDUS, K. A. B. et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. **Biological Psychiatry**, USA, v. 76, n. 12, p. 970–976, mar. 2014.

LARA, D. R.; BISOL, L. W.; MUNARI, L. R. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, USA, v. 16, n. 9, p. 2111–2117, abr. 2013.

LI, JH. Et al. To use or not to use: an update on licit and illicit ketamine use. **Substance Abuse and Rehabilitation,** USA, v. 2, n.1, p. 11-20, mar. 2011.

MCGIRR, A. et al. Cortical functional hyperconnectivity in a mouse model of depression and selective network effects of ketamine. **Brain**, Inglaterra, v. 140, n. 8, p. 2210–2225, abr. 2017.

MELO, A. et al. The positive effect on ketamine as a priming adjuvant in antidepressant treatment. **Translational Psychiatry**, USA, v. 5, n. 5, p. 1–10, mai. 2015.

MULLER, J. et al. Ketamine enantiomers in the rapid and sustained antidepressant effects. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, USA, v. 6, n. 3, p. 185-192, mar. 2016.

MURROUGH, J. W. et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. **Psychological Medicine**, Cambridge, v.45, n.16, p. 3571-3580, out. 2015.

NAKAKO, T. et al. Effects of a dopamine D1 agonist on ketamine-induced spatial working memory dysfunction in common marmosets. **Behavioural Brain Research**, USA, v. 249, p. 109–115, abr. 2013.

O´DONNELL, J. M.; SHELTON, R. C. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. *In:* BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12º ed. Porto Alegre: AMG, 2012. cap. 23, p. 397-416.

PAOLETTI, P.; BELLONE, C.; ZHOU, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. **Nature Reviews**, USA, v. 14, n. 6, jun. 2013.

PAZINI, F. L. **Vias de sinalização implicadas no efeito tipo-antidepressivo induzida pela administração aguda de creatina e cetamina em um modelo de depressão.** 149 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas pós-graduação em Bioquímica, Florianópolis, nov. 2013.

PEHRSON, A. L.; SANCHEZ, C. Altered gamma-aminobutyricacid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. **Drug Design, Development and Therapy**, USA, v.9, n.1, p.603-624, jan. 2015.

PHILLIPS, J. L. et al. Single, repeated and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: A randomized controlled trial. **American Journal of Psychiatry**, USA, v. 76, n. 5, p. 401-409, mai. 2019.

PONCE, F.; FUKUSHIMA, A. R. Pharmacological and toxicological aspects of cetamine: a literature review. **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics,** São Paulo, v.6, n.2, p.210-227, jan. 2017.

POPOVA, D. et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. **American Journal of Psychiatry**, USA, v.176, n.6, p. 428-438, jun.2019.

PRICE, R. B. et al. Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. **Depression and Anxiety**, USA, v. 31, n. 4, p. 335–343, jan. 2014.

RASMUSSEN, K.G. et al. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. **Journal of Psychopharmacology**, USA, v. 27, n. 5, p. 444–450, fev. 2013.

SANACORA, G. ; SCHATZBERG, A. Ketamine: Promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders? **Neuropsychopharmacology**, USA, v. 40, n. 1, p. 259-267, mar. 2015.

SILVA, F. C. et al, Ketamine, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 227-237, jun. 2010.

SOBRINHO, G. H. et al. Eficácia analgésica do uso da dextrocetamina intra-articular em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho. **Revista Brasileira de Anestesiologia,** Porto Alegre, v.62, n.5, p. 665-675, set./out. 2012.

STAHL, S. M. Psicose e esquizofrenia. *In*:_____(Org.). **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4ºed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. cap. 4, p. 78-121.

STAHL, S. M. Antidepressivos. *In*:_____(Org.). **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4ºed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. cap. 7, p. 259-340.

STEINER, J. et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood – brain barrier integrity. **The World Journal of Biological Psychiatry**, Reino Unido, n.1, v. 13, p. 482–492 out. 2010.

VASCONCELOS, S. M. M. et al. Cetamina: aspectos gerais e relação com a esquizofrenia **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 85, p. 10–16, jan. 2005.

WILLIAMS, N. R. et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. **Molecular Psychiatry**,ReinoUnido, v. 24, n. 12, p. 1779–1786, 2019.

WILKINSON, T. S.; SANACORA, G. Ketamine: a potential rapid-acting anti suicidal agent. **Depression and Anxiety**, USA, v.33, n.8, p. 711-717, mar. 2016.

ZHANG, J.C.; LI, SX.; HASHIMOTO, K. R(-)-Ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, USA, v.116, n.1, p. 137-141, jan. 2014.

XU, W. et al. Endocannabinoid signaling regulates the reinforcing and psychostimulant effects of ketamine in mice, **Nature Communications**, USA, v. 11, n. 5962, p. 1-19, nov, 2020.